CORONAVÍRUS
COVID-19

Tocilizumabe para tratamento de pacientes com COVID-19

Abril/2021

Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Tocilizumabe para tratamento de pacientes com COVID-19

Resumo Executivo

Tecnologia: Tocilizumabe.

Indicação na bula: Tratamento de pacientes com artrite reumatoide que tiveram resposta inadequada a outros agentes terapêuticos, tratamento de arterite de células gigantes em pacientes adultos e tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa em pacientes a partir de dois anos de idade.

Pergunta: O tocilizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com COVID-19?

Evidências e discussão: A busca na literatura recuperou 1.837 referências, excluindo as duplicatas. Seis Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e uma revisão sistemática com meta-análise foram incluídos. Dois ECR, um pre-print e um publicado após a busca, foram incluídos por busca manual. A revisão sistemática com meta-análise demonstrou, por meio de evidências consideradas de certeza moderada, que o tocilizumabe reduz o risco de necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados e que não reduziria a mortalidade em curto prazo. No entanto, as evidências dos estudos observacionais, consideradas de baixa certeza, sugerem uma associação entre o tocilizumabe e a mortalidade mais baixa. Os sete ECR incluíram pacientes com COVID-19 grave ou crítica, normalmente com evidência de pneumonia, com confirmação por RT-PCR para SARS-CoV-2.

Dois ECR, multicêntricos, foram recuperados. No estudo REMAP-CAP foram admitidos pacientes com idades a partir dos 18 anos, em média com 61,5 anos de idade, e com quadros respiratórios críticos do tipo SRAG, mesmo que o diagnóstico COVID-19 não estivesse ainda confirmado, o que ocorreu para 17,7% no grupo tocilizumabe e 15,1% no controle. No estudo RECOVERY, a idade média dos participantes era de 63,6 anos (DP 13,7). Na linha de base, 14% dos pacientes estavam recebendo ventilação mecânica invasiva e 41% suporte respiratório não invasivo. 94% tinham confirmação de COVID-19.

Muitos dos pacientes incluídos nos estudos tinham comorbidades, dentre elas hipertensão, diabetes, obesidade, doença renal e respiratória. Exceção foi vista no estudo de Salvarani et al. (2020), que não incluiu pacientes com múltiplas comorbidades, além daqueles em idade avançada. Na linha de base, quase todos os estudos incluíram pacientes usando suporte ventilatório. Os de Veiga et al. (2021), REMAP-CAP e RECOVERY incluíram pacientes

com ventilação mecânica invasiva ou não invasiva. Em Veiga, foram incluídos 3 grupos, pacientes com importantes diferenças clínicas e no estágio de evolução da doença: admitidos no hospital a mais de 15 dias de doença, menos de 15 dias e que já estavam em ventilação mecânica.

Quanto aos desfechos avaliados, não foi observada diferença na mortalidade entre os grupos usando tocilizumabe e controle nos estudos de Stone et al. (2020), Salama et al. (2020), Salvarani et al. (2021) e Hermine et al. (2021). No REMAP-CAP, em 21 dias, e no RECOVERY, em 28 dias, a mortalidade foi menor no grupo tocilizumabe quando comparado ao controle. Já no de Veiga et al. (2021), em 15 dias, a mortalidade foi maior no grupo recebendo tocilizumabe em relação aos que não receberam (17% versus 3%) - motivo para interrupção do estudo. Nos estudos de Salama et al. (2020), Stone et al. (2020) e Salvarani et al. (2021), o tempo até a alta hospitalar foi, de forma geral, similar entre os dois grupos, enquanto no REMAP-CAP, RECOVERY e Veiga et al. (2021), os pacientes em uso de tocilizumabe tiveram menor tempo até a alta hospitalar. Isso também foi observado no estudo de Hermine et al. (2021), mas apenas na análise no dia 28. Em relação ao suporte ventilatório, os estudos de Hermine et al. (2021), Veiga et al. (2021) e Stone et al. (2020) não tiveram diferenças na duração entre os dois grupos avaliados; no estudo REMAP-CAP, a mediana de dias sem suporte respiratório ou cardíaco foi de 10 no grupo tocilizumabe e zero no controle. Em Salama et al. (2020) e no RECOVERY a proporção de pacientes que morreram ou tiveram que usar ventilação mecânica no dia 28 foi significativamente menor no grupo tocilizumabe.

No que diz respeito à segurança, as incidências de eventos adversos e eventos adversos graves variaram entre os estudos. No estudo de Salvarani et al. (2021) e Veiga et al. (2021) foram observados mais eventos adversos no grupo tocilizumabe do que no controle. Nos demais estudos não foram observadas diferenças entre os grupos ou a ocorrência foi maior no grupo controle. Os eventos adversos graves mais citados incluíram infecções graves, sangramentos, trombose, eventos cardíacos, SRAG, sepse e pneumonia. O estudo de Stone et al. (2020) não apresentou dados de segurança.

De forma geral, o tocilizumabe foi administrado por via intravenosa, em dose única de 8 mg/kg (máximo de 800mg). No entanto, nos estudos de Salvarani et al. (2021), REMAP-CAP, RECOVERY, Salama et al. (2020) e Hermine et al. (2021), uma segunda dose poderia ser administrada, a depender de alguns critérios ou decisão do médico. É importante ressaltar também que, em todos os estudos avaliados, os pacientes em uso de tocilizumabe foram tratados concomitantemente com outros medicamentos (antivirais, antimicrobianos, anticorpos monoclonais), a depender do tratamento padrão ou usual do(s) hospital(is) que os estudos estavam sendo realizados. Além disso, em um mesmo hospital, os pacientes receberam tratamentos padrão diferentes entre si, já que a decisão de utilização dependeria do estado do paciente. Por exemplo, no estudo de Stone et al. (2020), 77% dos pacientes utilizaram remdesivir (53 pacientes no grupo tocilizumabe e 24 pacientes no grupo controle).

Com base nos resultados disponíveis dos estudos REMAP-CAP, Salvarani et al. (2021), Salama et al. (2020), Stone et al. (2020) e Hermine et al. (2021), o governo do Reino Unido recomendou, recentemente, o uso do tocilizumabe intravenoso para pacientes com pneumonia grave e COVID-19 confirmado, admitidos em UTI com necessidade de suporte respiratório ou ventilação mecânica. Dos ECR incluídos nesta síntese de evidências, Veiga et al. (2021) não foi considerado na recomendação do Reino Unido e o RECOVERY não havia sido publicado. O estudo de Veiga et al. (2021) foi realizado no Brasil e, dentre os avaliados, o único a relatar maior mortalidade em 15 dias no grupo tocilizumabe, sendo interrompido precocemente. Este fato parece estar relacionado às diferenças metodológicas importantes na construção da amostra e na condução clínica dos pacientes envolvidos no estudo brasileiro, em relação aos pacientes de estudos utilizados pelo NHS da Inglaterra, o que poderia justificar as diferenças encontradas e a falha terapêutica.

Até o momento da elaboração dessa síntese, as agências do Canadá, Austrália e a Sociedade Brasileira de Infectologia não tinham recomendações sobre o uso de tocilizumabe para pacientes com COVID-19.

Conclusão: Foram observadas diferentes estratégias metodológicas nos estudos e consequentemente diferenças nos resultados entre os grupos avaliados nos principais desfechos: tempo de uso de suporte respiratório em UTI e sobrevida. Além disso, a diversidade de tratamentos recebidos prévia e concomitantemente, o desequilíbrio do nível de suporte respiratório na linha de base e outros possíveis fatores de confusão decorrentes da diferença dos protocolos adotados nos hospitais, dificultam a extrapolação dos achados.

Os resultados do estudo REMAP-CAP e RECOVERY sugerem benefício do uso de tocilizumabe no tempo de uso de suporte respiratório em UTI e sobrevida, num contexto de intervenção rápida para pacientes graves, no que tange tanto à hospitalização, quanto à disponibilização de UTI com suporte respiratório. Considerando os resultados dos estudos sintetizados, o governo do Reino Unido recomendou, recentemente, o uso do tocilizumabe intravenoso para pacientes apresentando quadro de pneumonia grave e COVID-19 confirmado, admitidos em UTI com necessidade de suporte respiratório ou ventilação mecânica.

SUMÁRIO

1. Contexto

Em dezembro de 2019, o SARS-Cov-2, um novo coronavírus, foi relatado pela primeira vez em Wuhan, na China. Rapidamente atingiu escala global, levando ao reconhecimento, pela Organização Mundial da Saúde, de uma pandemia.[1,2] Até o dia 25 de março de 2021, mais de 124 milhões de casos tinham sido diagnosticados globalmente, com mais de dois milhões de mortes.[3] A infecção pelo COVID-19 apresenta uma gama de sintomas de gravidade variável e pode ser assintomática ou sintomática.[4] Em geral, febre, tosse seca, falta de ar e fadiga são as principais manifestações clínicas no surgimento da doença. Dos pacientes sintomáticos, dados atuais indicam que cerca de 80% apresentam sintomas leves a moderados, 15% apresentam sintomas graves, como pneumonia grave, e 5% apresentam doença crítica, com complicações que podem levar à morte. [4,5] Nos casos graves, os sintomas podem progredir rapidamente de uma pneumonia para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), choque séptico, acidose metabólica de difícil correção, disfunção da coagulação e falência múltipla de órgãos.[6–9] Ademais, idade superior a 80 anos e comorbidades, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doença respiratória crônica e câncer, consistem em fatores de risco importantes para a doença grave, complicação e morte.

O espectro clínico grave de COVID-19 tem sido associado a um quadro hiperinflamatório, conhecido como síndrome de liberação de citocinas. Essa síndrome pode ser atribuída à alta liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a Interleucina-6 (IL-6). Por esse motivo, a IL-6 está sendo usada como um possível mecanismo de tratamento em pacientes graves.[10–12] O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, atua como um antagonista do receptor de IL-6.[11] Atualmente, ele faz parte dos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide que tiveram resposta inadequada a outros agentes terapêuticos.[13]

2. Descrição da tecnologia

1-Nome da tecnologia: Tocilizumabe

2-Princípio ativo: Tocilizumabe

3-Registro na ANVISA:

☐ Sim, para esta indicação.

☐ Sim, para outra indicação. Citar: tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa, idiopática juvenil poliarticular e sistêmica, além de arterite de células gigantes.[14]

☐ Não.

A dexametasona foi desenvolvida em 1957[12] e recebeu seu primeiro registro na agência americana *Food and Drug Administration* em 1958.[13] No Brasil, segundo registros disponíveis no site da Anvisa, a primeira publicação de bula da dexametasona data do ano de 1976.[14]

3. Mecanismo de ação

- Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais têm sido utilizados no tratamento de várias doenças há mais de 20 anos e combinam alta especificidade com, em geral, baixa toxicidade.[15] Suas propriedades farmacocinéticas diferem acentuadamente daquelas de medicamentos que não são do tipo anticorpo, e essas propriedades podem ter implicações clínicas importantes.[15] Anticorpos monoclonais são imunoglobulinas (ou fragmentos de imunoglobulinas) com um alvo preciso, produzido a partir de um único clone celular.[15] São proteínas, com estrutura em forma de Y, compostas por quatro cadeias - duas cadeias leves e duas cadeias pesadas - ligadas entre si por pontes dissulfeto.[14,15] Essas cadeias possuem dois tipos diferentes de domínios: constante ou variável; as três regiões determinantes complementares encontradas em cada domínio variável são responsáveis pela especificidade da ligação do anticorpo ao seu alvo.[15] Além disso, toda a estrutura quaternária pode ser dividida em três fragmentos: dois fragmentos de ligação ao antígeno (correspondentes aos "braços" do anticorpo) contendo uma cadeia leve, um domínio pesado variável, um domínio pesado constante e um fragmento cristalizável contendo o restante de ambas as cadeias pesadas. [14,15]

- Tocilizumabe

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal utilizado para tratar condições auto-imunes e inflamatórias. Ele se liga especificamente ao local de ligação da IL-6 dos receptores sIL-6R e mIL-6R.[16,17] Dessa maneira, ele é capaz de bloquear a ligação da IL-6 de ambos os receptores, vias clássicas e de sinalização trans, ligando-se a mIL-6R e sIL-6R e, assim, bloquear a atividade da IL-6.[16,18–20]

- Tocilizumabe e COVID-19

O espectro clínico grave da COVID-19 tem sido associado a um quadro hiperinflamatório, conhecido como síndrome de liberação de citocinas. Essa síndrome pode ser atribuída a alta liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF-α), fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon-gama (IFN-γ), proteína quimiotática de monócitos-1 e proteína inflamatória de macrófagos-1α.[10,12,21,22] Além de desempenhar um papel importante na síndrome de liberação de citocinas, a IL-6 também é responsável por estimular a produção de proteínas de fase aguda por hepatócitos, como a Proteína C Reativa (PCR) e amilóide A.[10–12] Por esse motivo, a IL-6 está sendo usada como um possível mecanismo de tratamento em pacientes graves com COVID-19.[11]

4. Evidências científicas

Pergunta de pesquisa: O tocilizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com COVID-19?

A pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICO, conforme apresentado no quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da síntese de evidências.

P	**População**	Pacientes com COVID-19
I	**Intervenção**	Tocilizumabe
C	**Comparação**	Placebo, medidas de suporte, nenhuma intervenção ou outros tratamentos
O	***Outcomes*** **(Desfechos)**	Mortalidade, tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library em 17 de março de 2021. Para o Medline, a estratégia de busca foi elaborada com o termo "Mesh" e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos EMTREE, próprios da base. Os termos e resultados da busca encontram-se no Apêndice A.

Foram identificadas 1.837 referências, excluindo as duplicatas, utilizando as estratégias de busca descritas no Apêndice A. Após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, seis Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e uma revisão sistemática com meta-análise foram incluídos. Dois ECR, um pre-print e um publicado após a busca, foram incluídos por busca manual (Quadro 3).

Quadro 3. Estudos incluídos

Autor	Desenho do estudo	Ano
Tleyjeh et al.	Revisão sistemática com meta-análise	2020
Stone et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2020
Salvarani et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2021
Veiga et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2021
Salama et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2020
Hermine et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2021
REMAP-CAP	Ensaio Clínico Randomizado	2021
RECOVERY	Ensaio Clínico Randomizado (*pre-print*)	2021

- **Evidências**

Tleyjeh et al., 2020[23] - Revisão sistemática com metanálise

Tleyjeh e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, de acordo com o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), para avaliar a eficácia e toxicidade do tocilizumabe quando utilizado em pacientes com COVID-19. Os autores realizaram as buscas nas bases de dados Ovid MEDLINE (R) e Epub Ahead of Print, Inrocess & Other Non-Indexed Citations and Daily, Ovid Embase, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus, de 2019 a 8 de outubro de 2020. Além disso, os autores também buscaram estudos não publicados nas bases MedRxiv, Researchsquare.com e Google. Foram incluídos na revisão sistemática ECR e estudos observacionais (coortes ou caso-controle com risco baixo ou moderado de viés) com pacientes com COVID-19 hospitalizados em uso de tocilizumabe versus placebo ou tratamento padrão e que avaliassem pelo menos um dos desfechos: mortalidade intra-hospitalar, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), eventos adversos e presença de infecções (apenas para ECR). A qualidade metodológica foi avaliada para estudos observacionais por meio da ferramenta ROBINS-1 e para os ECR por meio do ROB 2. Além disso, os autores também avaliaram as evidências por meio da ferramenta GRADE (do inglês, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

Foram incluídos 24 estudos (cinco ECR e 19 coortes) na revisão sistemática, sendo ao todo 1.325 pacientes nos ECR e 10.021 pacientes nas coortes. Todos os estudos foram realizados com pacientes hospitalizados com COVID-19 em vários graus de gravidade da doença. Quatro ECR apresentaram baixo risco de

viés de acordo com a escala ROB 2. No ECR EMPACTA, de acordo com os autores, não foi possível avaliar o risco de viés, embora tenha sido um estudo duplo-cego controlado por placebo. Entre os estudos de coorte incluídos, o viés de sobrevivência foi abordado na análise em apenas quatro estudos.

Os cinco ECR examinaram o efeito do tocilizumabe na mortalidade em curto prazo, a Razão de Risco (RR) foi 1,09 (IC95% 0,80-1,49, I2= 0%) (Figura 1).

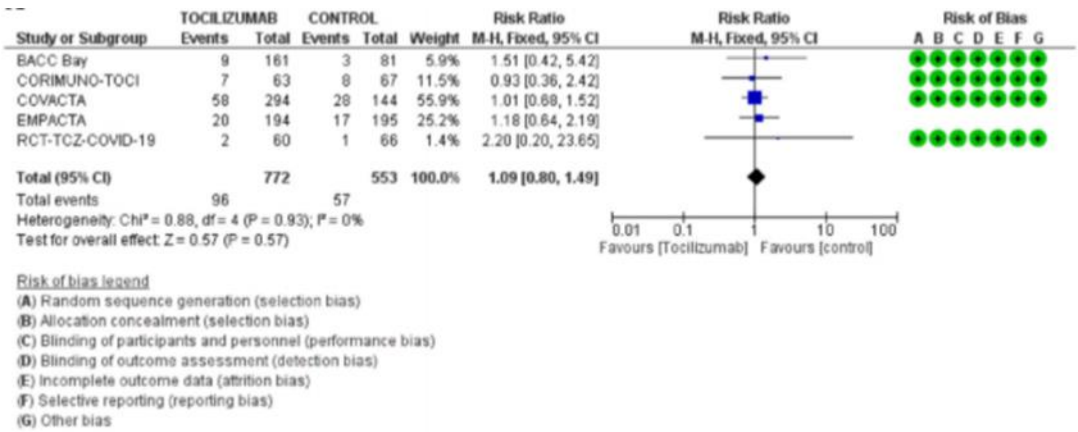


Figura 1. Efeito de tocilizumabe na mortalidade em 28-30 dias

Quatro ECR com 771 pacientes examinaram o efeito de tocilizumabe no risco de ventilação mecânica. O RR combinado foi de 0,71 (IC95% 0,52-0,96, I2=0%), com um número necessário para tratar de 17 (IC95% 9-100) (Figura 2).

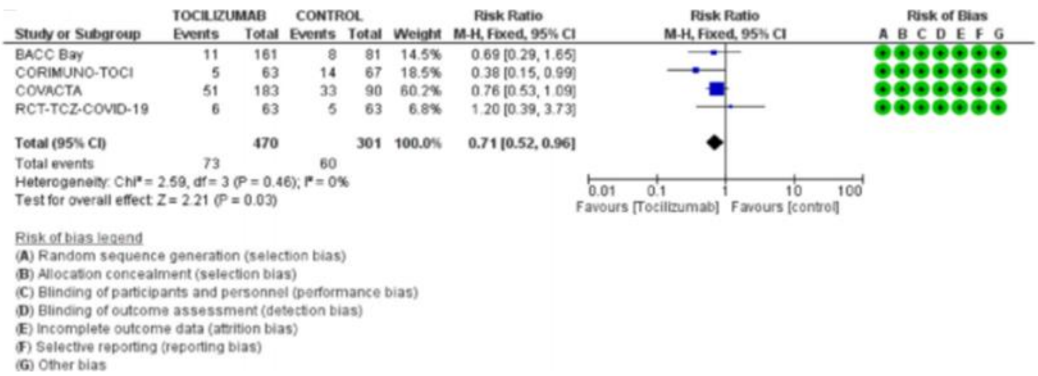


Figura 2. Efeito do tocilizumabe no risco de ventilação mecânica

Os cinco ECR incluídos avaliaram o efeito do tocilizumabe no desfecho composto (definido pelos estudos, combinando os defechos de morte e necessidade contínua de hospitalização ou ventilação mecânica ou transferência para UTI) em 28 ou 30 dias; o RR combinado foi de 0,71 (IC95% 0,56-0,89, I2=0%) (Figura 3).

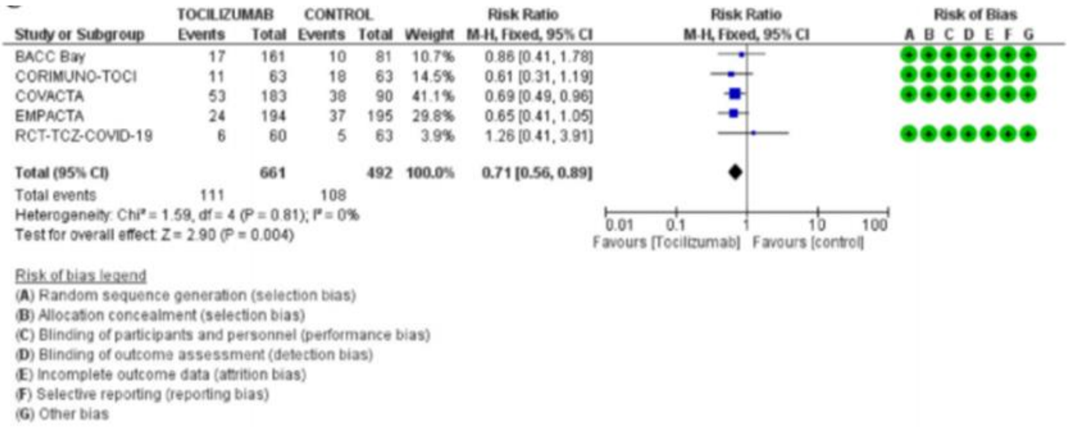


Figura 3. Efeito de tocilizumabe no resultado composto de 28-30 dias

Os dados dos ECR, de acordo com os autores, não mostraram maior risco de infecções (RR agrupados 0,63; IC95% 0,38-1,06) ou eventos adversos (RR agrupados 0,83; IC95% 0,55-1,24) com tocilizumabe. A análise de 18 coortes teve RR ajustado combinado para mortalidade de 0,58 (IC95% 0,51-0,66, I2= 2,5%). Segundo os autores, essa associação foi observada em todos os estágios de gravidade da doença. Ademais, foi realizada uma análise com as coortes que não apresentaram viés de sobrevivência, o RR ajustado corrigido pela mortalidade das 18 coortes foi de 0,77 (IC95% 0,63-0,95, I2= 41%). Em relação às avaliações utilizando a ferramenta GRADE, de acordo com os autores, para o risco de ventilação mecânica, os dados dos ECR apresentaram intervalo de confiança de 95% impreciso e, por isso, a evidência foi rebaixada para evidência de certeza moderada. Além dos ECR não terem mostrado efeito do tocilizumabe sobre a mortalidade, o RR combinado de 1,09 (IC95% 0,80-1,49) foi impreciso, com um intervalo de confiança amplo, sendo ponderado pelos autores que mais estudos podem ser necessários para uma resposta definitiva. Para os estudos observacionais, os autores utilizaram o risco basal de mortalidade (27,3%) do banco de dados International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection COVID-19. A diferença de risco absoluto na mortalidade foi de 11,5% (IC95% 13,4%-9,3%) com um número necessário para tratar para prevenir uma morte de 9 (IC95% 7-11). A qualidade geral da evidência dos estudos observacionais permaneceu baixa devido ao risco moderado de viés dos estudos, baixo risco de viés de publicação, evidência direta, baixa inconsistência e estimativa precisa.

Stone et al., 2020[24] – ECR

Stone e colaboradores conduziram um ECR, duplo-cego, controlado por placebo com pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave. Foram incluídos no estudo pacientes de 19 a 85 anos de idade, que tinham pelo menos dois dos seguintes sinais: febre (temperatura corporal> 38°C) nas 72 horas antes do início do estudo, infiltrados pulmonares ou necessidade de oxigênio suplementar para manter a saturação de oxigênio superior a 92%. Além disso, os pacientes precisavam apresentar pelo menos um dos critérios laboratoriais: nível

de proteína C reativa (PCR) superior a 50 mg/L, nível de ferritina superior a 500 ng/mL, nível de dímero D superior a 1000 ng/mL ou nível de lactato desidrogenase superior a 250 U/L. Os pacientes foram, aleatoriamente, divididos em dois grupos em uma proporção de 2:1. O grupo tocilizumabe recebeu tratamento padrão e uma dose única de tocilizumabe (8 mg/kg de peso corporal administrado por via intravenosa, não excedendo 800 mg) e o grupo controle recebeu placebo. Foi avaliado como desfecho primário, em uma análise de tempo até o evento, a intubação ou morte (para pacientes que faleceram antes da intubação) após a administração de tocilizumabe ou placebo. Os desfechos secundários avaliados foram: piora clínica (definida com base em uma escala de melhora clínica ordinal) e descontinuação de oxigênio suplementar entre os pacientes que o recebiam no início do estudo. Como desfechos terciários foram realizadas análises de tempo até o evento (melhora, alta ou óbito), análises de duração (uso de oxigênio suplementar, recebimento de ventilação mecânica). Além disso, foram avaliados desfechos binários, como admissão na UTI ou morte.

Foram incluídos no estudo 243 pacientes (161 no grupo tocilizumabe e 81 no grupo controle). A mediana de idade dos pacientes do estudo foi de 59,8 (IQR 45,3–69,4) anos e 58% dos pacientes eram do sexo masculino. O índice de massa corporal (IMC) era de pelo menos 30 em 51% dos pacientes, 49% dos pacientes tinham hipertensão e 31% diabetes mellitus. Um total de 194 pacientes (80%) foram hospitalizados em enfermarias de hospitais fora da UTI e estavam recebendo oxigênio suplementar (≤6 litros por minuto) para manter uma saturação de oxigênio superior a 92%, 10 (4%) pacientes estavam recebendo oxigênio de alto fluxo (> 6 e ≤10 litros por minuto) e 38 (16%) não estavam recebendo oxigênio suplementar no início do estudo. Setenta e sete pacientes utilizaram remdesivir [53 (33%) no grupo tocilizumabe e 24 (29%) no grupo controle], nove pacientes utilizaram hidroxicloroquina [6 (4%) no grupo tocilizumabe e 3 (4%) no grupo controle] e 23 pacientes utilizaram corticosteroides [18 (11%) no grupo tocilizumabe e 5 (6%) no grupo controle]. Um total de 27 pacientes (11,2%) foram intubados em 28 dias ou morreram antes da intubação. No dia 28, 17 pacientes (10,6%) no grupo tocilizumabe e 10 pacientes (12,5%) no grupo controle haviam sido intubados ou morreram (11 foram intubados e seis morreram sem serem intubados no grupo tocilizumabe; oito foram intubados e dois morreram sem serem intubados no grupo controle). O Hazard Ratio (HR) para um evento de desfecho primário no grupo tocilizumabe foi de 0,83 (IC95% 0,38-1,81; p= 0,64 pelo teste log-rank). O HR de piora clínica no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo controle foi de 1,11 (IC95% 0,59-2,10; p=0,73). O HR ajustado foi de 0,88 (IC95% 0,45-1,72). Aos 14 dias, 18% dos pacientes no grupo tocilizumabe e 14,9% dos pacientes no grupo controle tiveram piora da doença medida na escala ordinal. Aos 28 dias, os percentuais eram de 19,3% e 17,4%, respectivamente. O HR para a descontinuação em 28 dias no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo controle foi de 0,94 (IC95% 0,67-1,30; p=0,69).

O tempo médio para melhora clínica foi de seis dias (IC95% 5-6) no grupo tocilizumabe e cinco dias (IC95% 4-7) no grupo controle. A duração mediana do uso de oxigênio suplementar após a administração de tocilizumabe foi de quatro dias e no grupo controle foi de 3,9 dias. Entre os 233 pacientes que não estavam na

UTI no momento do início do estudo, 25 pacientes (15,9%) no grupo tocilizumabe e 12 pacientes (15,8%) no grupo controle foram admitidos ou morreram antes da admissão na UTI. Entre os 19 pacientes que foram intubados, a duração da ventilação mecânica não diferiu significativamente entre os grupos (mediana 15,0 dias no grupo tocilizumabe e 27,9 dias no grupo controle). O tempo médio de alta foi de seis dias em ambos os grupos.

Salvarani et al., 2021[25] – ECR

Salvarani e colaboradores realizaram um ECR multicêntrico, open-label na Itália com o intuito de avaliar a eficácia da administração precoce do tocilizumabe comparada ao tratamento padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo tocilizumabe e grupo controle. No grupo tocilizumabe os pacientes receberam duas doses de tocilizumabe por via intravenosa. A primeira administração ocorreu em até oito horas após a randomização dos pacientes, em uma dosagem de 8 mg/kg (até o máximo de 800 mg), seguida por uma segunda dose após 12 horas. Os pacientes do grupo controle receberam cuidados de suporte de acordo com o protocolo de cuidados de cada centro. De acordo com os autores, não foram permitidos no estudo apenas os medicamentos bloqueadores de IL-1, inibidores de Jak e inibidores do fator de necrose tumoral. Corticosteroides eram permitidos se administrados antes da hospitalização. Em caso de ocorrência de piora clínica documentada, os pacientes de ambos os grupos poderiam receber qualquer terapia, incluindo corticosteroides e, para os pacientes do grupo controle, tocilizumabe. Foram incluídos no estudo pacientes hospitalizados com 18 anos ou mais com diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19, com presença de insuficiência respiratória aguda com relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO2/FIO2) entre 200-300 mmHg, temperatura superior a 38°C nos últimos dois dias e/ou nível sérico de PCR ≥ 10 mg/dL. Foram excluídos os pacientes internados em UTI, com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe, com múltiplas comorbidades e idade avançada. O desfecho primário avaliado foi a piora clínica em 14 dias (do início do estudo), que foi definida como pelo menos a ocorrência de um dos eventos: admissão na UTI com ventilação mecânica, morte por qualquer causa e relação PaO2/FIO2 inferior a 150 mmHg (confirmada dentro de quatro horas por um segundo exame). Os desfechos secundários avaliados foram: avaliação da eficácia da administração precoce versus tardia de tocilizumabe na admissão na UTI com ventilação mecânica, mortalidade e eventos adversos do tocilizumabe.

Foram incluídos no estudo, em um primeiro momento, 126 pacientes (60 no grupo tocilizumabe e 66 no grupo controle). A maior parte dos pacientes era do sexo masculino (61,1%), com idade mediana de 60 (IQR 53-72) anos. No entanto, três pacientes saíram após o estudo iniciar. Dessa maneira, 123 pacientes foram incluídos na análise intention-to-treat (60 pacientes no grupo tocilizumabe e 63 no grupo controle). Um total de 59 pacientes (98,3%) do grupo tocilizumabe receberam o tratamento após a randomização de acordo com o cronograma do estudo. Um paciente recebeu corticosteroides no quarto dia após uma relação PaO2/FIO2

inferior a 150 mmHg não confirmada por uma segunda medição. No grupo controle, dois pacientes receberam tocilizumabe mais corticosteroides antes da piora clínica documentada, após medições da relação PaO2/FIO2 de 169 e 426 mmHg, respectivamente, e um recebeu tocilizumabe por via subcutânea após uma medição da razão PaO2/FIO2 de 192 mmHg. Dois receberam corticosteroides após uma medição da relação PaO2/FIO2 de 200 e 229 mmHg, e um recebeu canakinumabe após uma medição da relação PaO2/FIO2 de 210 mmHg. No geral, oito pacientes não receberam o tratamento de acordo com o protocolo (seis no grupo controle e dois no grupo tocilizumabe), e dois pacientes foram excluídos das análises. Portanto, a população do estudo analisada foi de 113 pacientes. Quatorze pacientes no grupo controle receberam tocilizumabe por via intravenosa, incluindo dois que receberam tocilizumabe e corticosteroides, após piora clínica. Todos os pacientes foram acompanhados por 14 dias e por pelo menos 30 dias para avaliar os desfechos secundários. Os pacientes foram randomizados após um tempo mediano do início dos sintomas de 8 (IQR 6-11) dias. Nenhum paciente recebeu corticosteroides antes do início do estudo.

Dezessete pacientes de 60 (28,3%) no grupo tocilizumabe e 17 de 63 (27,0%) no grupo controle apresentaram piora clínica em 14 dias desde a randomização (razão de taxas 1,05; IC95% 0,59-1,86; p=0,87). Todos os 34 episódios de piora clínica ocorreram dentro de seis dias após a randomização, sem diferenças no tempo até o evento entre os dois grupos. Estes incluíram 33 pacientes que tinham uma relação PaO2/FIO2 menor que 150 mmHg e um paciente que foi admitido na UTI sem uma relação PaO2/FIO2 menor que 150 mmHg. Para 21 de 33 pacientes, o desfecho foi identificado por meio de uma dupla medida da relação PaO2/FIO2 menor que 150 mmHg, com a segunda medida realizada em quatro horas. Para cinco pacientes, a segunda medição foi realizada no mesmo dia e para sete pacientes, não foi possível realizar uma segunda avaliação no mesmo dia. Onze pacientes foram admitidos na UTI, todos dentro de 14 dias desde a randomização, sem grandes diferenças entre os dois grupos (10,0% no grupo tocilizumabe e 7,9% no grupo controle; razão de taxas 1,26; IC 95% 0,41-3,91). Quatro mortes ocorreram durante o estudo, duas em 14 dias (uma no grupo tocilizumabe e uma no grupo controle, 12 e oito dias desde a randomização) e uma entre o dia 15 e o dia 30 (no grupo tocilizumabe, 19 dias desde a randomização). A mortalidade em 14 dias (1,7% grupo tocilizumabe vs 1,6% grupo controle; razão de taxa 1,05; IC95% 0,07-16,4) e em 30 dias (3,3% grupo tocilizumabe vs 1,6% grupo controle; razão de taxa, 2,10; IC95% 0,20-22,6) foi comparável nos dois grupos. Um total de 117 de 123 pacientes (95,1%) teve alta hospitalar, 70 (56,9%) em 14 dias e 112 (91,1%) em 30 dias. Dois pacientes ainda estavam no hospital (um na UTI) após 61 e 68 dias desde a randomização. A proporção de pacientes que receberam alta em 14 e 30 dias foi a mesma nos dois grupos (no grupo tocilizumabe razão de taxas 0,99; IC95% 0,73-1,35; e no grupo controle razão de taxas 0,98; IC95% 0,87-1,09). Nenhuma diferença na relação PaO2/FIO2 e contagem de linfócitos foi observada nos dois grupos em 14 dias. Eventos adversos graves ocorreram em três pacientes: duas infecções graves (grupo tocilizumabe) e um paciente com sangramento do trato gastrointestinal superior (grupo tocilizumabe) que impediram a administração do tratamento. De acordo com os autores, nenhum desses

eventos foram considerados relacionados ao tratamento. Ocorreram 21 (17,1%) eventos adversos, 14 (23,3%) no grupo tocilizumabe e 7 (11,1%) no grupo controle. Os eventos adversos mais comuns foram aumento do nível de alanina aminotransferase e diminuição da contagem de neutrófilos.

Veiga et al., 2021[26] – ECR

O ECR, aberto e multicêntrico conduzido por Veiga e colaboradores (2021) teve como objetivo avaliar se o tocilizumabe melhora os desfechos clínicos de pacientes com COVID-19 grave ou crítica. O estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais, com evidência de infiltração pulmonar confirmada por tomografia computadorizada (TC) ou radiografia, que estivessem recebendo suporte de oxigênio para manter a saturação acima de 93% ou ventilação mecânica por menos de 24 horas. Os pacientes incluídos foram randomizados em 1:1 para receber tratamento padrão ou tocilizumabe mais tratamento padrão. O tocilizumabe foi administrado no grupo experimental como uma única infusão intravenosa na dose de 8 mg/kg (máximo de 800 mg).

Um total de 129 pacientes foram recrutados entre 8 de maio e 17 de julho de 2020. O estudo foi prematuramente interrompido no dia 17 de julho de 2020, após a primeira análise interina, devido a uma quantidade excessiva de mortes em 15 dias no grupo usando tocilizumabe. No grupo tocilizumabe foram incluídos 65 pacientes e no controle 64. Dois pacientes do grupo controle receberam tocilizumabe a critério dos médicos responsáveis pelo tratamento. Todos os pacientes completaram um acompanhamento de 15 dias. A idade média dos participantes foi de 57 (DP 14) anos e 68% eram do sexo masculino. Hipertensão, diabetes e obesidade eram as principais comorbidades presentes. Corticosteroides estavam sendo administrados em 7% dos pacientes no recrutamento. O uso de outros medicamentos não diferiu entre os grupos durante os 15 primeiros dias. Mais pacientes estavam em uso de suporte de oxigênio na linha de base no grupo tocilizumabe (60% no grupo tocilizumabe versus 44% no grupo controle), entretanto o uso de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo por cânula nasal foi maior no grupo controle (23% no grupo tocilizumabe versus 41% no grupo controle).

O desfecho primário avaliado foi a escala ordinal de sete níveis em 15 dias, definida como: nível 1) não internado no hospital e sem limitação de atividades; nível 2) não internado no hospital, mas com limitação de atividades; nível 3) internado no hospital e não recebendo oxigênio suplementar; nível 4) internado no hospital e recebendo oxigênio suplementar; nível 5) internado em hospital e recebendo ventilação não invasiva com pressão positiva ou oxigênio de alto fluxo através de uma cânula nasal; nível 6) internado em hospital e recebendo ventilação mecânica; e nível 7) óbito. A figura 4 mostra o estado dos pacientes ao longo do tempo, de acordo com o grupo de estudo.

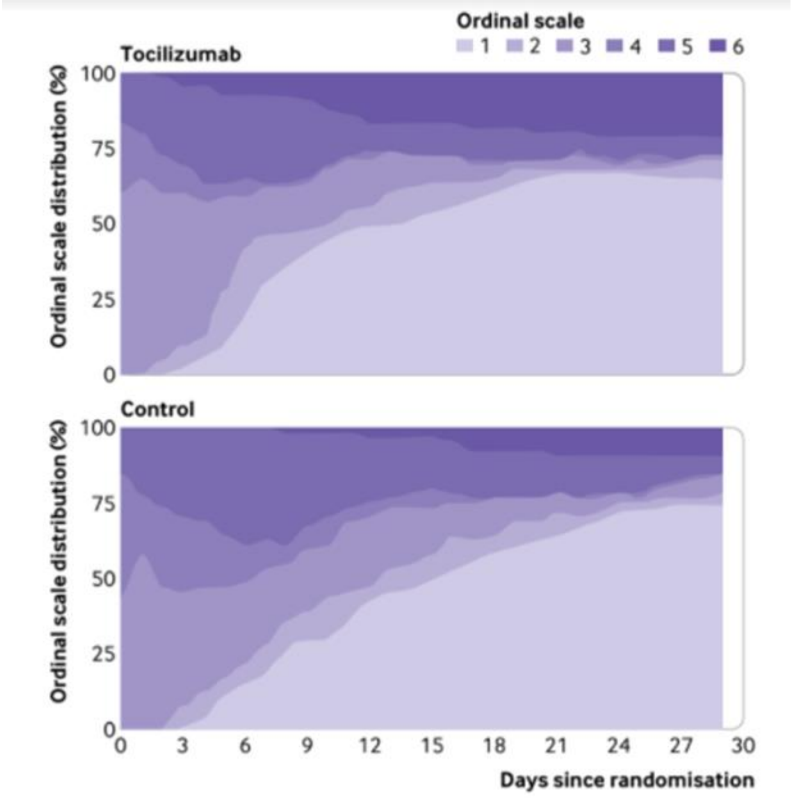


Figura 4. Estado do paciente ao longo do tempo de acordo com o grupo de estudo.

O uso de tocilizumabe não foi associado com melhora na ventilação mecânica ou morte aos 15 dias (28% no grupo tocilizumabe versus 20% no grupo tratamento padrão; Odds Ratio [OR] 1,54; IC 95% 0,66 a 3,66; p= 0,32). Morte aos 15 dias (componente do desfecho primário) ocorreu em 17% dos pacientes no grupo tocilizumabe quando comparado a 3% no grupo recebendo apenas tratamento padrão (OR 6,42; IC95% 1,59 a 43,2).

Nos desfechos secundários, tocilizumabe não foi associado, ou seja, com diferenças significativas, à mortalidade por qualquer causa aos 28 dias (OR 2,70; IC 95% 0,97 a 8,35) ou à mortalidade no hospital (OR 2,70; IC 95% 0,97 a 8,35). O estado clínico dos pacientes também não difere entre os grupos de tratamento. Pacientes do grupo recebendo tocilizumabe tiveram menor duração da estadia no hospital (média 11,3; DP 8 versus média 14,7; DP 8,2 dias; RR 0,70; IC95% 0,55 - 0,87). A duração da hospitalização entre pacientes que receberam alta também permaneceu menor no grupo que recebeu tocilizumabe (média 11,9; DP 8,4 *versus* média 14,8; DP 8,6; RR 0,75; IC95% 0,58 a 0,94). Para os outros desfechos secundários não foram observadas diferenças entre os grupos, incluindo: dias livres de ventilação em 29 dias, tempo até a independência de suporte de oxigênio em 29 dias, infecções secundárias e eventos tromboembólicos. Eventos adversos foram observados em 43% dos pacientes que receberam tocilizumabe e 34% dos que receberam apenas tratamento padrão (p= 0,26). Já os eventos adversos graves ocorreram em 16% e 11%, respectivamente. Não foram observadas diferenças na incidência de nenhum evento adverso específico entre os pacientes que receberam ou não tocilizumabe.

Salama et al., 2020[27] – ECR

O ECR conduzido por Salama e colaboradores teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de tocilizumabe em pacientes com 18 anos ou mais, hospitalizados com pneumonia causada pela COVID-19 e que não estavam recebendo ventilação mecânica. O estudo de fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, também incluiu pacientes com alto risco e minorias étnicas e raciais, com intuito de ampliar o entendimento do perfil do tocilizumabe nessa população. Os pacientes apresentavam saturação de oxigênio no sangue abaixo de 94% ao respirar o ar ambiente, mas se estivessem recebendo pressão positiva nas vias aéreas, em dois níveis, ou ventilação mecânica, eram excluídos. Também foram excluídos quando a progressão da doença para a morte fosse iminente e inevitável dentro de 24 horas (determinado pelo médico responsável), ou se tivessem tuberculose ativa ou suspeita de infecção bacteriana fúngica ou viral ativa. A eficácia foi avaliada aos 28 dias, e os pacientes acompanhados até o dia 60. Aqueles que receberam alta hospitalar antes do dia 28 foram considerados como completando o ensaio clínico e acompanhados semanalmente até o dia 28, com uma visita de acompanhamento para avaliar a segurança no dia 60.

Um total de 389 pacientes, de seis países, foram randomizados, em uma proporção de 2:1, para receber o tratamento padrão mais uma ou duas doses de tocilizumabe intravenoso (8 mg por quilograma de peso corporal, até um máximo de 800 mg por dose) ou placebo. A segunda dose foi empregada apenas em casos que os sinais ou sintomas clínicos de um paciente pioraram ou não melhoraram, 8 a 24 horas após a primeira dose. Um paciente foi submetido à randomização por engano e 377 pacientes receberam tocilizumabe ou placebo. Na população modificada intention-to-treat, 249 pacientes receberam tocilizumabe e tratamento padrão e 128 receberam placebo mais tratamento padrão. Onze pacientes não receberam nem tocilizumabe e nem placebo. De forma geral, 225 pacientes (90,4%) completaram o ensaio no grupo tocilizumabe e 115 (89,8%) no grupo placebo. Excluindo os pacientes que morreram, nenhum paciente no grupo tocilizumabe e dois pacientes no grupo controle descontinuaram o ensaio antes do dia 28. A mediana de acompanhamento foi de 60 dias nos dois grupos.

As características da linha de base foram, de forma geral, balanceadas entre os dois grupos. Nos grupos tocilizumabe e placebo, 60,2% e 57,0% dos pacientes eram homens, respectivamente, e a média de idade (± DP) foi de 56,0 ± 14,3 anos e 55,6 ± 14,9 anos, respectivamente. Em relação ao desfecho primário, a proporção de pacientes que morreram ou tiveram que usar ventilação mecânica no dia 28 foi significativamente menor no grupo tocilizumabe (12%; IC 95% 8,5 a 16,9) do que no placebo (19,3%; IC95% 13,3 a 27,4) (Hazard Ratio [HR] 0,56; IC 95% 0,33 a 0,97; p= 0,04). Quanto aos desfechos secundários avaliados, a mediana do tempo até a alta hospitalar ou prontidão para ela no período de 28 dias foi de seis dias (IC 95% 6 a 7) no grupo tocilizumabe e 7,5 (IC 95% 7 a 9) no placebo (HR 1,16; IC95% 0,91 a 1,48). Os resultados foram semelhantes quando a morte foi tratada como um "risco competitivo" (HR, 1,14; IC95%, 0,92 a 1,42). O tempo mediano para melhora do estado

clínico foi avaliado com a escala ordinal de sete categorias durante o período de 28 dias e foi de 6 dias (IC95% 6 a 7) com tocilizumabe e de 7 dias (IC95% 6 a 9) com placebo (HR 1,15; IC95% 0,9 a 1,48). Os resultados também foram similares quando a morte foi tratada como um "risco competitivo" (HR 1,14; IC95% 0,92 a 1,41). A mortalidade no dia 28 foi de 10,4% (IC95% 7,2 a 14,9) no grupo tocilizumabe e de 8,6% (IC95% 4,9 a 14,7) no grupo placebo (diferença ponderada, 2,0 pontos percentuais; IC95%, -5,2 a 7,8).

Em relação à segurança, os eventos adversos em 60 dias foram reportados em 50,8% de 250 pacientes do grupo tocilizumabe e 52,8% dos 127 pacientes no grupo placebo. Eventos adversos graves foram reportados em 15,2% e 19,7%, respectivamente. Um total de 29 pacientes (11,6%) foi a óbito no grupo tocilizumabe e 15 (11,8%) no placebo.

Hermine et al., 2021[28] – ECR

O estudo conduzido por Hermine e colaboradores consiste em um ensaio clínico randomizado bayesiano embutido em coorte, multicêntrico e aberto, investigando pacientes com COVID-19 e pneumonia moderada ou grave que requeriam pelo menos 3 L/min de oxigênio, mas sem ventilação ou admissão na UTI. Os pacientes, recrutados de nove hospitais na França, foram randomizados em uma razão de 1:1 para receber tocilizumabe mais tratamento padrão ou tratamento padrão sozinho. Tocilizumabe foi administrado em 8mg/kg por via intravenosa. Uma dose adicional fixa de 400 mg foi recomendada no terceiro dia se a necessidade de oxigênio não diminuísse em mais de 50%, mas a decisão foi tomada pelo médico responsável. Os desfechos primários avaliados incluíram escores maiores que cinco na Escala de Progressão Clínica de 10 pontos da Organização Mundial da Saúde (WHO-CPS) no dia quatro, a proporção de pacientes que morreram ou necessitaram de suporte de ventilação mecânica ou não-invasiva no dia quatro e a sobrevida livre de ventilação não-invasiva ou mecânica no dia 14.

De 31 de março a 18 de abril de 2020, 131 pacientes foram randomizados para os grupos tocilizumabe (n= 64) e tratamento usual (n= 67). Dentre os 64 pacientes alocados para receber tocilizumabe, um retirou o consentimento, três não receberam tocilizumabe devido à óbito (n= 1), problemas técnicos (n= 1) e recusa do paciente (n= 1). Dos 60 restantes, 47% receberam a segunda dose no terceiro dia. A idade mediana dos pacientes era de 64 anos (IQR 57,1 a 74,3) e 68% eram do sexo masculino. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na linha de base.

No dia 4, 19% dos pacientes do grupo tocilizumabe tinham um escore WHO-CPS maior que cinco em comparação a 28% no grupo controle redução absoluta de risco (RAR), −9%; Intervalo de credibilidade [ICr] 90%, –21,0% a 3,1%). A probabilidade de RAR negativa (ou seja, de tocilizumabe ser melhor que o tratamento usual sozinho) foi de 89,0% e RAR menor que −5,5% foi de 68,4%. No dia 14, pelo menos um evento relacionado à suporte de ventilação ou morte ocorreu em 15 pacientes no grupo tocilizumabe (incidência cumulativa de

evento 24%; IC95% 13% a 35%) e em 24 pacientes (incidência cumulativa de evento 36%; IC95% 33% a 58%). A probabilidade de qualquer eficácia de tocilizumabe (HR<1) foi de 95,0%, e de eficácia moderada ou superior (HR <0,85) foi de 87,4% (HR 0,58; ICr90% 0,33 a 1,00). Ainda, no dia 14, o número de pacientes com ventilação mecânica ou morte foi de 11 (17%) no grupo tocilizumabe e de 18 (27%) no grupo controle. A probabilidade posterior de HR<1 e HR<0,85 foi de 92,5% e 84,4%, respectivamente (HR 0,58; ICr90% 0,30 a 1,09).

Nos desfechos secundários, dentre os pacientes que não estavam na UTI no momento da randomização, 18% no grupo tocilizumabe e 36% no controle foram, logo em seguida, admitidos na UTI (RAR 18%; IC95% 0,4% a 31%). Até o dia 28, sete pacientes haviam morrido no grupo tocilizumabe e oito no grupo de tratamento usual (HR ajustado 0,92; IC95% 0,33 a 2,53). De forma geral, com uma mediana de acompanhamento de 28 dias, as sete mortes ocorridas no grupo recebendo tocilizumabe foram decorrentes de SRAG e 11 que ocorreram no grupo controle foram nove devido a SRAG, uma de falência múltipla de órgãos e uma de embolismo pulmonar; três delas ocorreram após o dia 28. A incidência acumulada dos pacientes que deixaram de precisar de suporte de oxigênio no dia 28 foi de 89% (IC95% 78% a 98%) no grupo tocilizumabe e 75% (IC95% 62% a 83%) no grupo controle (HR 1,41; IC 95% 0,98 a 2,01). A incidência acumulada de alta no dia 28 foi de 83% (IC 95% 70% a 90%) e 73% (IC 95% 61% a 82%), respectivamente (HR 1,52; IC95% 1,02 a 2,27).

Quanto à resposta biológica, os autores afirmaram que os níveis de PCR e contagem de neutrófilos teve redução rápida no grupo tocilizumabe, ao passo que a contagem de linfócitos aumentou. No mais, nenhum paciente permaneceu com níveis altos de PCR após o dia quatro. Um total de 28 (44%) no grupo tocilizumabe e 36 (54%) no grupo controle relataram eventos adversos entre a randomização e o dia 28. Eventos adversos graves ocorreram em 20 pacientes (32%) no grupo tocilizumabe e 29 pacientes (43%) no grupo controle (p= 0,21).

REMAP-CAP (2021)[29] – ECR

O REMAP-CAP é um ensaio de plataforma adaptativo internacional projetado para determinar as melhores estratégias de tratamento para pacientes com pneumonia grave em ambientes pandêmicos e não-pandêmicos. Os pacientes elegíveis para a plataforma são avaliados quanto à elegibilidade e potencialmente randomizados para várias intervenções em vários domínios. Nesse estudo, conduzido por Gordon e colaboradores, foi avaliado o uso de tocilizumabe e sarilumabe em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. Foram incluídos no estudo pacientes em estado crítico, maiores de 18 anos, com suspeita ou confirmação de COVID-19, internados em UTI e recebendo suporte respiratório ou cardiovascular. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) em três grupos: grupo tocilizumabe, grupo sarilumabe e grupo controle. Os pacientes do grupo tocilizumabe receberam o medicamento na dose de 8 mg/kg (até 800 mg) por infusão intravenosa por uma hora e essa dose poderia ser repetida de 12-24 horas após a primeira, a critério médico. Foi avaliado como desfecho primário os dias livres de suportes respiratório ou cardiovascular até o dia 21. Como

desfecho secundário, foram avaliados: mortalidade/sobrevivência hospitalar, sobrevida em 90 dias, dias sem suporte respiratório ou cardiovascular, tempo até a alta da UTI, tempo até a alta hospitalar, avaliação dos pacientes na escala ordinal da OMS e progressão para ventilação mecânica invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea ou morte entre aqueles não ventilados na consulta inicial.

Foram incluídos nesse estudo 803 pacientes (353 pacientes no grupo tocilizumabe, 48 no grupo sarilumabe e 402 no grupo controle). A idade mediana dos pacientes no grupo tocilizumabe foi de 61,5 anos e no grupo controle 61,1 anos e em todos os grupos a maior parte dos pacientes eram do sexo masculino. Em relação ao diagnóstico confirmado de COVID-19, no grupo tocilizumabe 82,3% (284/345 pacientes) tiveram diagnóstico confirmado e no grupo controle 84,9% (334/394 pacientes). Todos os pacientes, exceto três, estavam recebendo suporte respiratório no momento da randomização, incluindo oxigênio nasal de alto fluxo (28,8%), ventilação mecânica não invasiva (41,5%) e invasiva (29,4%). No grupo do tocilizumabe, 92% dos pacientes receberam pelo menos uma dose, 29% receberam uma segunda dose a critério médico e, no grupo controle, 2% receberam medicamentos imunomoduladores fora do protocolo do estudo. A mediana de dias sem suporte respiratório ou cardíaco foi de 10 (IQR -1 a 16) e 0 (IQR -1 a 15) para os grupos tocilizumabe e controle, respectivamente. Em comparação com o grupo controle, o OR ajustado foi de 1,64 (ICr95% 1,25-2,14) para o grupo tocilizumabe com uma probabilidade de superioridade em relação ao controle maior que 99,9%. A mortalidade hospitalar foi de 28,0% (98/350 pacientes) para o grupo tocilizumabe e 35,8% (142/397 pacientes) para o grupo controle. Em comparação com o controle, o OR ajustado para sobrevivência hospitalar foi de 1,64 (ICr95% 1,14-2,35) para o grupo tocilizumabe, com uma probabilidade de superioridade ao controle de 99,6%. De acordo com os autores, as estimativas do efeito do tratamento para pacientes tratados com tocilizumabe ou sarilumabe e corticosteroides em combinação foram maiores do que para qualquer intervenção isolada, sugerindo o benefício do uso de antagonistas do receptor de IL-6 (tocilizumabe e sarilumabe) e corticosteroides associados na população gravemente doente. Em relação aos desfechos secundários, tocilizumabe foi eficaz em todos os desfechos avaliados, incluindo a sobrevida em 90 dias (HR 1,59; ICr95% 1,24-2,05), com uma probabilidade de superioridade em relação ao controle maior que 99,9%; tempo para alta da UTI (HR 1,42; ICr95%1,18-1,70), com uma probabilidade de superioridade ao controle maior que 99,9%; tempo até alta hospitalar (HR 1,41; ICr95% 1,18- 1,70), com uma probabilidade de superioridade ao controle maior que 99,9%; e melhora na escala ordinal da OMS (OR 1,83; ICr95% 1,40-2,41), com uma probabilidade de superioridade ao controle maior que 99.9%, quando comparados ao grupo controle. Houve nove eventos adversos graves relatados no grupo tocilizumabe: um caso de infecção bacteriana secundária, cinco sangramentos, dois eventos cardíacos e uma deterioração da visão; ao passo que foram observados 11 eventos adversos graves no grupo controle: quatro sangramentos e sete tromboses.

RECOVERY (2021)[30] – ECR (pre-print)

O estudo RECOVERY, um ensaio randomizado, controlado e aberto, para avaliar o efeito de potenciais tratamentos para pacientes hospitalizados com COVID-19, está sendo conduzido em hospitais do National Health Service (NHS) no Reino Unido. Nesse relato, foram apresentados os resultados do uso de tocilizumabe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave, caracterizado por hipóxia e inflamação significativa. Os pacientes admitidos nos hospitais foram elegíveis ao estudo se tivessem suspeita clínica ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2, além da ausência de histórico médico que pudesse colocar o paciente em risco durante o ensaio clínico. Até 21 dias após a randomização principal do estudo, e independentemente da alocação do tratamento, os participantes do estudo RECOVERY com evidência clínica de COVID-19 progressiva (definida como saturação de oxigênio <92% em ar ambiente ou recebendo terapia de oxigênio, e níveis de proteína C reativa ≥75 mg/L) poderiam ser considerados para a randomização para tocilizumabe vs. tratamento usual isoladamente.

Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe, evidência de infecção ativa por tuberculose ou outra infecção bacteriana, fúngica, viral ativa (além de COVID-19) não foram elegíveis para receber tocilizumabe. Os pacientes que foram elegíveis para a randomização para tocilizumabe foram designados para tratamento padrão usual ou padrão usual de tratamento mais tocilizumabe em uma proporção de 1: 1. Os pacientes alocados para tocilizumabe deveriam receber tocilizumabe como uma única infusão intravenosa durante 60 minutos, com a dose determinada de acordo com o peso corporal (800 mg se peso> 90 kg; 600 mg se peso> 65 e ≤90 kg; 400 mg se peso> 40 e ≤65 kg; e 8 mg / kg se peso ≤40 kg). Uma segunda dose poderia ser administrada 12 a 24 horas mais tarde se, na opinião do médico assistente, a condição do paciente não tivesse melhorado. O tratamento alocado foi prescrito pelo médico responsável. Os desfechos foram avaliados 28 dias após a randomização, com análises adicionais especificadas em 6 meses. O desfecho primário foi todas as causas de mortalidade e os secundários o tempo até a alta hospitalar e, dentre os pacientes que não recebiam ventilação mecânica invasiva na randomização, o recebimento de ventilação mecânica invasiva (incluindo oxigenação por membrana extracorpórea) ou morte.

Entre 14 de abril de 2020 e 24 de janeiro de 2021, 4.116 (19%) dos 21.550 pacientes incluídos no ensaio RECOVERY foram incluídos, sendo 2.022 alocados para receber tocilizumabe e 2.094 para o tratamento usual. A idade média dos participantes era de 63,6 anos (DP 13,7). Na linha de base, 562 (14%) pacientes estavam recebendo ventilação mecânica invasiva, 1.686 (41%) suporte respiratório não invasivo e 1.868 (45%) não estavam recebendo suporte respiratório além de oxigenioterapia simples (nove desses não recebiam oxigênio na randomização). O nível mediano de proteína C reativa era de 143 (IQR 107 – 204 mg/L). 82% dos pacientes relataram estarem recebendo corticosteroides na randomização. O formulário de acompanhamento foi preenchido por 1.602 (79%) dos pacientes randomizados para o grupo tocilizumabe e por 1.664 (79%) dos pacientes do grupo de tratamento padrão. Dentre 239 pacientes com formulário de acompanhamento preenchido, 1.333 (83%) alocados para tocilizumabe e 44 (3%) daqueles alocados para tratamento usual

receberam pelo menos uma dose de tocilizumabe (ou sarilumabe, outro antagonista da IL-6). 461 (29%) pacientes no grupo de tocilizumabe e 10 (<1%) no grupo de tratamento usual receberam mais de 1 dose de tocilizumabe (ou sarilumabe). O uso de outros tratamentos para COVID-19 durante os 28 dias após a randomização foi similar entre os dois grupos.

A alocação para o grupo tocilizumabe foi associada com uma significante redução no desfecho primário de mortalidade em 28 dias, quando comparado ao grupo controle (29% no grupo tocilizumabe vs. 33% no grupo controle; razão de risco 0,86; IC95% 0,77 a 0,96; p=0,007). Em uma análise exploratória envolvendo apenas pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 (n= 3.858, 94%) o resultado foi similar (razão de risco 0,87; IC 95% 0,78 a 0,98; p=0,02). A alocação para o grupo tocilizumabe também foi associada a uma maior probabilidade de alta hospitalar em 28 dias (54% vs. 47%; razão de risco 1,22; IC 95% 1,12 a 1,34; p<0,001). Dentre aqueles que não recebiam ventilação mecânica invasiva na linha de base, a alocação para o grupo tocilizumabe foi associada a uma redução no risco de progredir para o resultado secundário composto pré-especificado de ventilação mecânica invasiva ou morte, quando comparado ao tratamento usual sozinho (33% vs. 38%; razão de risco 0,85; IC 95% 0,78 a 0,93; p = 0,0005).

Os autores relataram terem observado resultados semelhantes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo o nível de suporte respiratório na randomização. Dado o número de testes de hipóteses conduzidos, a sugestão de uma maior redução da mortalidade proporcional entre aqueles que receberam um corticosteroide em comparação com aqueles que não receberam (interação p = 0,01) pode refletir o jogo do acaso. Uma análise exploratória mostrou que os efeitos de tocilizumabe na mortalidade em 28 dias foram semelhantes para aqueles randomizados ≤2 ou> 2 dias desde a hospitalização (interação p = 0,86). Em análises subsidiárias pré-especificadas, os autores alegaram não ter encontrado nenhum efeito significativo de tocilizumabe no recebimento subsequente de suporte respiratório não invasivo ou ventilação mecânica invasiva entre aqueles sem suporte respiratório na randomização. Também não foi observado efeito significativo na taxa de cessação bem-sucedida da ventilação mecânica invasiva entre aqueles em ventilação mecânica invasiva na randomização. No entanto, a alocação para tocilizumabe reduziu o uso de hemodiálise ou hemofiltração (5% vs. 7%; razão de risco 0,075; IC 95% 0,59 a 0,96; p=0,02). As informações preliminares sobre mortalidade por causas específicas não mostram evidências de excesso de mortes por outras infecções e não foram observadas diferenças significativas na frequência de novas arritmias cardíacas. Houve três notificações de reações adversas graves que se acredita estarem relacionadas com tocilizumabe: uma de otite externa, bacteremia por *Staphylococcus aureus* e abcesso pulmonar, todas resolvidas com o tratamento padrão.

- **Qualidade metodológica**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 231 para a revisão sistemática e pela ferramenta de risco de viés da Cochrane para os ECR. A qualidade metodológica da

revisão sistemática com meta-análise de Tleyjeh e colaboradores (2020)23 teve confiança no resultado do estudo considerada criticamente baixa, uma vez que os itens 2 e 7, que avaliam os métodos e se os autores disponibilizaram a lista de estudos excluídos da revisão, itens considerados críticos, apresentaram falhas (Apêndice B). Os sete ECR apresentaram, de modo geral, baixo risco de viés, apesar da maioria consistir em estudos abertos (sem cegamento). Embora esta característica tenha potencial para agregar vieses aos estudos, foi ponderada pelos autores como pouco provável de ocorrer, seja pelo delineamento do estudo e responsáveis pela pesquisa serem diferentes, seja pelo fato de não considerarem que o não cegamento poderia influenciar de forma significativa nos desfechos avaliados. Ademais, é importante considerar também que o estudo de Veiga et al. (2021)[26] foi interrompido antes do prazo pré-definido devido a uma maior mortalidade dos pacientes no grupo usando tocilizumabe, o que pode agregar um alto risco de viés no domínio "outros vieses" (Apêndice C).

5. Recomendações e protocolos

Em informe publicado em 30 de junho de 2020, a Sociedade Brasileira de Infectologia relatou que ainda não havia dados de ensaios clínicos randomizados com grupo controle que comprovassem o benefício e a segurança do tocilizumabe para pacientes com COVID-19.[32] O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)[33] e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC)[34] recomendam o uso do tocilizumabe intravenoso para pacientes com pneumonia grave e COVID-19 confirmado, admitidos em UTI requerendo suporte respiratório, como oxigênio nasal de alto fluxo, CPAP (do inglês, *continuous positive airway pressure*), ventilação não invasiva ou invasiva. Além disso, os pacientes não devem preencher nenhum dos critérios de exclusão estabelecidos pela agência. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em agosto de 2020[35], publicou uma revisão avaliando o uso do tocilizumabe para o tratamento e prevenção de COVID-19 e observou que os resultados dos estudos incluídos foram inconsistentes com relação à mortalidade, sobrevida, admissões à UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva e duração da internação hospitalar para os grupos tocilizumabe em comparação com grupos não tocilizumabe. Recentemente, em fevereiro de 2021[36], o CADTH realizou outra revisão sobre o uso do tocilizumabe e sarilumabe em pacientes com COVID-19. Como na revisão anterior, concluiu que a eficácia do tocilizumabe para tratar esses pacientes ainda não está definida. Embora, dois ECR incluídos na revisão tenham demonstrado uma redução da necessidade de ventilação mecânica nos grupos tocilizumabe. Não foram encontradas recomendações do *Pharmaceutical Benefits Scheme* acerca do uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19.

6. Considerações Finais

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor da IL-6, incorporado no Sistema Único de Saúde para tratar pacientes com artrite reumatoide.37 Devido a associação do espectro clínico grave com o quadro

hiperinflamatório de pacientes com COVID-19, há estudos sendo realizados para avaliar a eficácia, efetividade e segurança do uso do tocilizumabe para tratar esses pacientes. Nesta síntese, cujo objetivo foi de avaliar as principais evidências disponíveis até o momento sobre o uso do tocilizumabe no tratamento de pacientes com COVID-19, foram incluídos oito estudos, sendo uma revisão sistemática com meta-análise e sete ECR. Diversos outros estudos foram recuperados por meio da busca realizada em janeiro de 2021, entretanto, priorizou-se a inclusão da revisão sistemática[23] com data da busca mais recente, e dos ECR que não foram incluídos nela - publicados após a revisão.

A revisão sistemática com meta-análise, que incluiu estudos observacionais e ECR, demonstrou por meio de evidências consideradas de certeza moderada que o tocilizumabe reduz o risco de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados. No entanto, os resultados dos ECR incluídos na revisão têm resultados divergentes para o tocilizumabe em relação a mortalidade em curto prazo, provavelmente, em virtude de diferenças metodológicas, enquanto, as evidências dos estudos observacionais, consideradas de baixa certeza, sugeriram uma associação entre o tocilizumabe e a mortalidade mais baixa. Além disso, não foi observado um maior risco de infecções ou eventos adversos com o uso de tocilizumabe.[23]

Os sete ECR incluíram pacientes com COVID-19 grave ou crítica, normalmente com evidência de pneumonia, com confirmação por RT-PCR para SARS-CoV-2. No estudo REMAP-CAP foram admitidos pacientes com idades a partir dos 18 anos, em média com 61,5 anos de idade, e com quadros respiratórios críticos do tipo SRAG, mesmo que o diagnóstico COVID-19 não estivesse ainda confirmado, o que ocorreu para 17,7% no grupo tocilizumabe e 15,1% no controle. Muitos dos pacientes incluídos nos estudos tinham comorbidades, dentre elas hipertensão, diabetes, obesidade, doença renal e respiratória. Exceção foi vista no estudo de Salvarani et al. (2020), que não incluiu pacientes com múltiplas comorbidades, além daqueles em idade avançada. Na linha de base, quase todos os estudos incluíram pacientes usando suporte ventilatório. Os de Veiga et al. (2021), REMAP-CAP e RECOVERY incluíram pacientes com ventilação mecânica invasiva ou não invasiva. Em Veiga, foram incluídos 3 grupos, pacientes com importantes diferenças clínicas e no estágio de evolução da doença: admitidos no hospital a mais de 15 dias de doença, menos de 15 dias e que já estavam em ventilação mecânica.

Quanto aos desfechos avaliados, não foi observada diferença na mortalidade entre os grupos usando tocilizumabe e controle nos estudos de Stone et al. (2020), Salama et al. (2020), Salvarani et al. (2021) e Hermine et al. (2021). No REMAP-CAP, em 21 dias, e no RECOVERY, em 28 dias, a mortalidade foi menor no grupo tocilizumabe quando comparado ao controle. Já no de Veiga et al. (2021), em 15 dias, a mortalidade foi maior no grupo recebendo tocilizumabe em relação aos que não receberam (17% versus 3%) - motivo para interrupção do estudo. Nos estudos de Salama et al. (2020), Stone et al. (2020) e Salvarani et al. (2021), o tempo até a alta hospitalar foi, de forma geral, similar entre os dois grupos, enquanto no REMAP-CAP, RECOVERY e Veiga et al. (2021), os pacientes em uso de tocilizumabe tiveram menor tempo até a alta hospitalar. Isso também foi

observado no estudo de Hermine et al. (2021), mas apenas na análise no dia 28. Em relação ao suporte ventilatório, os estudos de Hermine et al. (2021), Veiga et al. (2021) e Stone et al. (2020) não tiveram diferenças na duração entre os dois grupos avaliados; no estudo REMAP-CAP, a mediana de dias sem suporte respiratório ou cardíaco foi de 10 no grupo tocilizumabe e zero no controle. Em Salama et al. (2020) e no RECOVERY a proporção de pacientes que morreram ou tiveram que usar ventilação mecânica no dia 28 foi significativamente menor no grupo tocilizumabe.

Ao analisar os resultados de eficácia, é importante levar em consideração os estudos de Veiga et al. (2021), o REMAP-CAP e o RECOVERY foram os únicos a incluírem pacientes com ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva, ao passo que os outros consideraram como critério de exclusão. Além disso, os autores do estudo de Veiga et al. (2021) pontuam diversas limitações, como o fato de mais pacientes do grupo tocilizumabe estarem recebendo suporte de oxigênio, enquanto mais pacientes do grupo controle receberam ventilação mecânica não invasiva, causando um desequilíbrio entre os dois grupos na linha de base, dentre outros fatores, como tempo prévio de doença e gravidade, além do uso de outros medicamentos, principalmente no grupo controle o que pode ter impacto nos desfechos observados.

No que diz respeito à segurança, as incidências de eventos adversos e eventos adversos graves variaram entre os estudos. No estudo de Salvarani et al. (2021) e Veiga et al. (2021) foram observados mais eventos adversos no grupo tocilizumabe do que no controle. Nos demais estudos não foram observadas diferenças entre os grupos ou a ocorrência foi maior no grupo controle. Os eventos adversos graves mais citados incluíram infecções graves, sangramentos, trombose, eventos cardíacos, SRAG, sepse e pneumonia. O estudo de Stone et al. (2020) não apresentou dados de segurança.

De forma geral, o tocilizumabe foi administrado por via intravenosa, em dose única de 8 mg/kg (máximo de 800mg). No entanto, nos estudos de Salvarani et al. (2021), REMAP-CAP, RECOVERY, Salama et al. (2020) e Hermine et al. (2021), uma segunda dose poderia ser administrada, a depender de alguns critérios ou decisão do médico. É importante ressaltar também que, em todos os estudos avaliados, os pacientes em uso de tocilizumabe foram tratados concomitantemente com outros medicamentos (antivirais, antimicrobianos, anticorpos monoclonais), a depender do tratamento padrão ou usual do(s) hospital(is) que os estudos estavam sendo realizados. Além disso, em um mesmo hospital, os pacientes receberam tratamentos padrão diferentes entre si, já que a decisão de utilização dependeria do estado do paciente. Por exemplo, no estudo de Stone et al. (2020), 77% dos pacientes utilizaram remdesivir (53 pacientes no grupo tocilizumabe e 24 pacientes no grupo controle).

Com base nos resultados disponíveis dos estudos REMAP-CAP, Salvarani et al. (2021), Salama et al. (2020), Stone et al. (2020) e Hermine et al. (2021), o governo do Reino Unido recomendou, recentemente, o uso

do tocilizumabe intravenoso para pacientes com pneumonia grave e COVID-19 confirmado, admitidos em UTI com necessidade de suporte respiratório ou ventilação mecânica.

Dos ECR incluídos nesta síntese de evidências, Veiga et al. (2021) não foi considerado na recomendação do Reino Unido e o RECOVERY não havia sido publicado. O estudo de Veiga et al. (2021) foi realizado no Brasil e, dentre os avaliados, o único a relatar maior mortalidade em 15 dias no grupo tocilizumabe, sendo interrompido precocemente. Este fato parece estar relacionado às diferenças metodológicas importantes na construção da amostra e na condução clínica dos pacientes envolvidos no estudo brasileiro, em relação aos pacientes de estudos utilizados pelo NHS da Inglaterra, o que poderia justificar as diferenças encontradas e a falha terapêutica.

Até o momento da elaboração dessa síntese, as agências do Canadá, Austrália e a Sociedade Brasileira de Infectologia não tinham recomendações sobre o uso de tocilizumabe para pacientes com COVID-19.

7. Conclusão

Foram observadas diferentes estratégias metodológicas nos estudos e consequentemente diferenças nos resultados entre os grupos avaliados nos principais desfechos: tempo de uso de suporte respiratório em UTI e sobrevida. Além disso, a diversidade de tratamentos recebidos prévia e concomitantemente, tempo até a hospitalização e uso de suporte respiratório em UTI, o desequilíbrio do nível de suporte respiratório na linha de base e outros possíveis fatores de confusão decorrentes da diferença dos protocolos adotados nos hospitais, dificultam a extrapolação dos achados.

Os resultados do estudo REMAP-CAP e RECOVERY sugerem benefício do uso de tocilizumabe no tempo de uso de suporte respiratório em UTI e sobrevida, num contexto de intervenção rápida para pacientes graves, no que tange tanto à hospitalização, quanto à disponibilização de UTI com suporte respiratório. Considerando os resultados dos estudos sintetizados, o governo do Reino Unido recomendou, recentemente, o uso do tocilizumabe intravenoso para pacientes apresentando quadro de pneumonia grave e COVID-19 confirmado, admitidos em UTI com necessidade de suporte respiratório ou ventilação mecânica.

Referências

1. Consoli, L. et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia complications: the importance of lung ultrasound. J. Ultrasound 2–5 (2020) doi:10.1007/s40477-020-00494-3.

2. World Health Organization (WHO). World Health Organization. Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus.

3. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. https://coronavirus.jhu.edu/map.html (2021).

4. Guidance COVID-19: epidemiology, virology and clinical features. https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-background-information/wuhan-novel-coronavirus-epidemiology-virology-and-clinical-features.

5. Wang, C. et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. Ann. Transl. Med. 8, 593–593 (2020).

6. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 8, 420–422 (2020).

7. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395, 1054–1062 (2020).

8. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506 (2020).

9. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J. Am. Med. Assoc. 323, 1239–1242 (2020).

10. Chen, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J. Clin. Invest. 130, 2620–2629 (2020).

11. Dhillon, S., Oldfield, V. & Plosker, G. L. Tocilizumab a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 69, 609–632 (2009).

12. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 46, 846–848 (2020).

13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas medicamentos. https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351222177200871/.

14. Roche. Bula do medicamento Actemra® (tocilizumabe). https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/a/actemra/Bula-Actemra-Profissional.pdf.

15. Keizer, R. J., Huitema, A. D. R., Schellens, J. H. M. & Beijnen, J. H. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin. Pharmacokinet. 49, 493–507 (2010).

16. Abou-Auda, H. S. & Sakr, W. Tocilizumab: A new anti-rheumatic drug. Saudi Pharm. J. 18, 257–259 (2010).

17. Kishimoto, T. Interleukin-6: Discovery of a pleiotropic cytokine. Arthritis Res. Ther. 8, (2006).

18. Bongartz, T. Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. Lancet 371, 961–963 (2008).

19. Mihara, M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. Int. Immunopharmacol. 5, 1731–1740 (2005).

20. Smolen, J. S. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 371, 987–997 (2008).

21. Yuan, J. et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. Inflamm. Res. 69, 599–606 (2020).

22. Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H. & Wang, G.-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int. J. Antimicrob. Agents 55, 105954 (2020).

23. Tleyjeh, I. M. et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . Ef fi cacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients : a living systematic review and meta-analysis. (2020).

24. Stone, J. H. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N. Engl. J. Med. 383, 2333–2344 (2020).

25. Salvarani, C. et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 181, 24–31 (2021).

26. Veiga, V. C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. BMJ 372, (2021).

27. Salama, C. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N. Engl. J. Med. 384, 20–30 (2021).

28. Hermine, O. et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 181, 32–40 (2021).

29. Gordon, A. C. et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Writing Committee. medRxiv 1–12 (2021) doi:10.1056/NEJMoa2100433.

30. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv: (2021). doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258.

31. Shea, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ j4008 (2017) doi:10.1136/bmj.j4008.

32. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe Da Sociedade Brasileira De Infectologia (Sbi) Sobre O Novo CoronavíRus. https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/06/ddb8adbedf98c5bed371a929338e0df2acc49af1becb494f5a15dd38f901c760.pdf (2020).

33. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults).https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103134 (2020).

34. Scottish Medicines Consortium. COVID-19 THERAPEUTIC ALERT – INTERIM POSITION STATEMENT ABOUT THE USE OF TOCILIZUMAB FOR ADULT PATIENTS ADMITTED TO ICU WITH COVID-19 PNEUMONIA. 9 https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CEM_CMO(2020)038.pdf (2020).

35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tocilizumab for the Treatment and

Prevention of COVID-19: A Review of Clinical Effectiveness. https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/RC1303 Tocilizumab for Covid Final.pdf (2020).

36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tocilizumab and Sarilumab: Evidence Review and Appraisal. https://covid.cadth.ca/treatment/tocilizumab-and-sarilumab-evidence-review-and-appraisal/ (2021).

37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. Portaria conjunta no 16, de 05 de novembro de 2019. 1–120 https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/08/SITE-Portaria-Conjunta-PCDT-Artrite-Reumatoide.pdf (2019).

Apêndices

Apêndice A. Estratégias de busca de evidências em base de dados em 17/03/2021.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine *via* Pubmed	((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept])) OR (((((((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus infection[Text Word]) OR COVID19[Text Word]) OR coronavirus disease 2019[Text Word]) OR coronavirus disease-19[Text Word]) OR 2019-nCoV disease[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus disease[Text Word]) OR 2019-nCoV infection[Text Word]) OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[Text Word]) OR Wuhan coronavirus[Text Word]) OR Wuhan seafood market pneumonia virus[Text Word]) OR COVID19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus[Text Word]) OR coronavirus disease 2019 virus[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) OR SARS2[Text Word]) OR 2019-nCoV[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus[Text Word]) OR spike glycoprotein, COVID-19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus spike glycoprotein[Text Word]) OR 2019-nCoV spike glycoprotein[Text Word]))))))) AND (((((((Tocilizumab[Text Word]) OR RHPM-1[Text Word]) OR R-1569[Text Word]) OR Atlizumab[Text Word]) OR Monoclonal antibody, MRA[Text Word]) OR Actemra[Text Word]) OR Roactemra[Text Word])	796
Embase	('covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'covid 19':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease-19':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'wuhan coronavirus':ti,ab,kw OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab,kw OR 'covid19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR 'spike glycoprotein, covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus spike glycoprotein':ti,ab,kw OR '2019-ncov spike glycoprotein':ti,ab,kw) AND ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab' OR 'rhpm 1':ti,ab,kw OR 'r 1569':ti,ab,kw OR atlizumab:ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody, mra':ti,ab,kw OR actemra:ti,ab,kw OR roactemra:ti,ab,kw) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it)	1378
Cochrane	#1 (COVID-19):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus infection):ti,ab,kw OR (COVID19):ti,ab,kw OR (coronavirus disease 2019):ti,ab,kw OR (coronavirus disease-19):ti,ab,kw #2 (2019 nCoV disease):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus disease):ti,ab,kw OR (2019 nCoV infection):ti,ab,kw #3 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw OR (Wuhan coronavirus):ti,ab,kw OR (Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw OR (COVID19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus):ti,ab,kw #4 (coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw OR (SARS-CoV-2):ti,ab,kw OR (SARS2):ti,ab,kw OR (2019 nCoV):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw #5 (spike glycoprotein, COVID-19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus spike	118

Apêndice B. Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2

Item	Atendido?
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrangem os componentes do PICO?	Sim
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	Não
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	Sim
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	Sim
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	Sim
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a metanálise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Sim
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim, parcialmente
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim

Apêndice C. Risco de viés dos Ensaios Clínicos Randomizados, pela ferramenta RoB da Cochrane.

Domínio	Stone et al. (2020)	Salvarani et al. (2021)	Veiga et al. (2021)	Salama et al. (2020)	Hermine et al. (2021)	REMAP-CAP (2021)	RECOVERY (2021)
Random sequence generation (selection bias)	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	UNCLEAR	LOW	LOW	UNCLEAR	UNCLEAR	LOW
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW	LOW	HIGH	LOW	LOW	LOW	LOW
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW
Selective reporting (reporting bias)	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW
Other bias	UNCLEAR	UNCLEAR	HIGH	LOW	LOW	UNCLEAR	UNCLEAR